

Perjalanan Klinis Pasien Leukemia Limfoblastik Akut dengan Kromosom Ph-Positif (*Philadelphia Chromosome*)

SRI MULATSIH DAN SERASIAMY RITONGA

¹Bagian Ilmu Kesehatan Anak Fakultas kedokteran UGM, RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRACT

In general, acute lymphoblastic leukemia (ALL) with philadelphia chromosome has a bad prognosis. We reported the clinical course of ALL patient with Ph chromosome. The patients was 6- year old boy with leukocyte count 102,000/ul, gene fusion BCR/ABL-ALL type-positive. He has been put on high risk ALL protocol and got remission in the first remission induction, but when on reinduction phase he relapsed. The treatment was repeated and he was brought into second remission. Unfortunately, when he was in early maintenance phase, he suffered from recurrent cough, septicemia, respiratory distress, and presented a mass on his back. Diagnosis at that time was as malignant peripheral nerve sheath tumor with liver and lung metastase. He died due respiratory failure with pneumonia/lung metastasis.

Key Words: Leukemia, Philadelphia, chromosome

ABSTRAK

Penderita leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan kromosom philadelphia secara umum mempunyai luaran terapi yang buruk. Dilaporkan perjalanan klinis penderita LLA anak dengan Ph-positif. Pasien laki-laki usia 6 tahun, datang dengan jumlah leukosit 102.000/ul. Hasil pemeriksaan fusi gena menunjukkan Ph-positif (BCR-ABL tipe LLA), sehingga pasien didiagnosis sebagai LLA risiko tinggi. Pasien berhasil mencapai remisi fase induksi, namun mengalami relaps saat fase reinduksi (minggu 17), sehingga diulang terapi dari awal. Dalam fase rumatan awal, penderita mengalami sepsis, batuk-batuk, dan ada massa di punggung. Diagnosis saat itu adalah adanya keganasan sekunder *malignant peripheral nerve sheath tumor*, dengan penyebaran ke paru dan hati. Pasien meninggal karena gagal napas akibat metastasis paru.

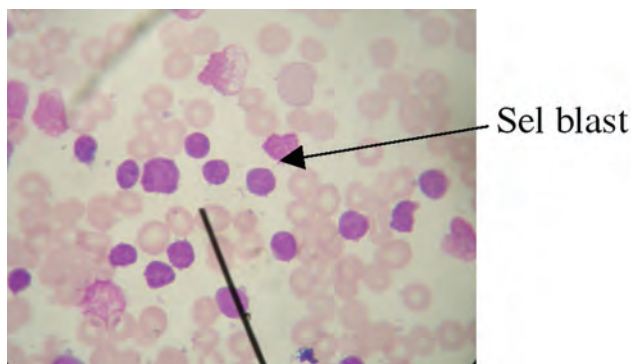
Kata kunci: leukemia, philadelphia, kromosom

KORESPONDENSI:

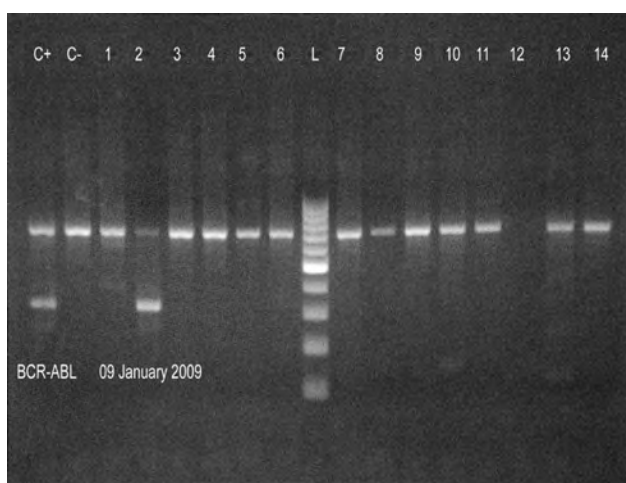
Dr. Sri Mulatsih, Sp.A(K),
Bagian Ilmu Kesehatan
Anak, RSUP Dr. Sardjito/
FK UGM. Jl. Kesehatan
No. 1, Sekip utara,
Yogyakarta.
Telp.: (0274) 553142,
Fax: (0274) 583745,
E-mail:
smulat@gmail.com

PENDAHULUAN

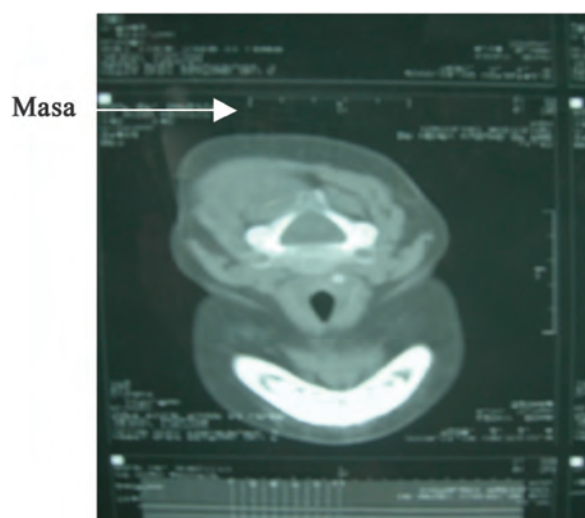
Kromosom Philadelphia (Ph) adalah hasil translokasi antara kromosom 9 dan 22, di mana kromosom *breakpoint cluster region* (BCR) dari kromosom 22 (region q11) mengalami translokasi dengan gen *Abelson* (ABL) dari kromosom 9 (region q34). Kromosom Philadelphia pertama kali ditemukan dalam penelitian laboratorium tentang kanker di Philadelphia, Amerika Serikat, dan ditemukan oleh Nowell serta Hungeford pada 1960. Leukemia dengan kromosom Ph positif merupakan risiko tinggi dan satu-satunya pengobatan adalah transplantasi sumsum tulang. Berdasarkan *international system for human cytogenetic nomenclature* (ISCN), kromosom ini disebut juga t(9;22)(q34,q11).^{1, 2} Hasil fusi gen BCR-ABL berlokasi pada kromosom yang lebih pendek, yaitu kromosom 22 membentuk protein p210 atau kadang-kadang p185, pada anak menghasilkan 190 kb protein atau p190. Protein ini berinteraksi



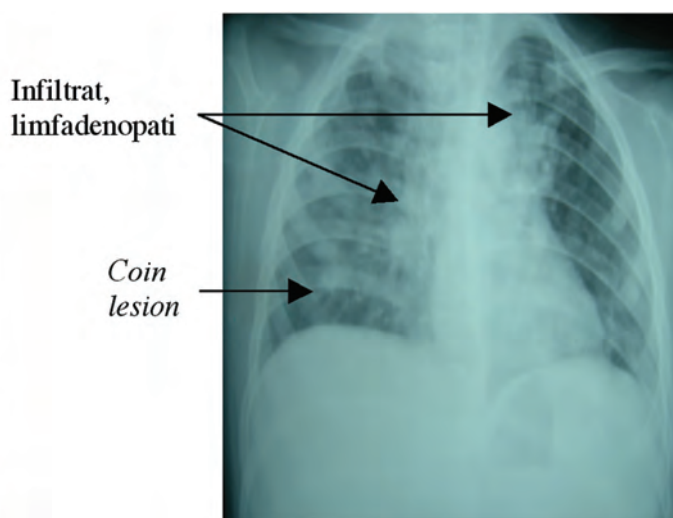
Gambar 1: Hasil aspirasi sumsum tulang terdapat limfoblast 90%



Gambar 2: Hasil *Nested reverse transcriptase polymerase chain reaction* (RT-PCR) C+: kontrol positif eksternal (SupB15) untuk BCR-ABL tipe LLA, C- : kontrol negatif eksternal (HL60), L : marker DNA (*Ladder*). Kasus penderita ini nomor 2 menunjukkan BCR-ABL-positif.



Gambar 3: CT scan massa di punggung. Massa dengan nekrotik sentral di musculus cervicis spinalis dextra mengarah ke Rhabdomyosarcoma

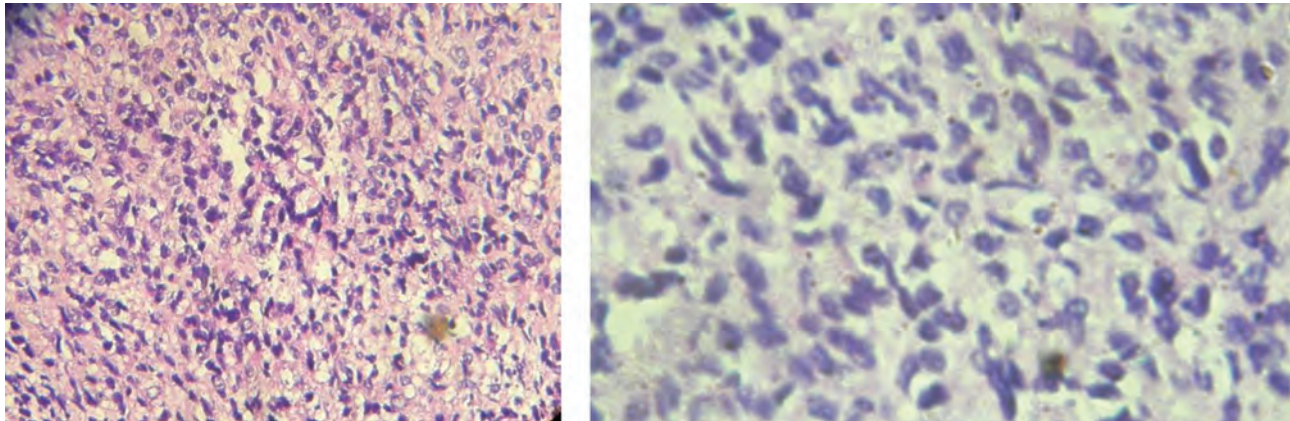


Gambar 4: Infiltrat di perihiler dan parakardial kedua paru dengan limfadenopati bilateral

dengan reseptor interleukin (IL) 3 subunit beta. Transkripsi BCR-ABL aktif terus menerus tanpa memerlukan pengaktifan dari protein *messenger* sel. BCR-ABL mengaktifkan siklus sel yang mengatur protein dan enzim, mempercepat pemecahan sel. Bahkan, protein ini menghambat DNA *repair* dan menyebabkan tidak stabilnya *genomic* serta berpotensi terjadinya krisis *blast*.³ Secara klinis biasanya ditemukan pada anak berumur yang lebih tua, jumlah leukosit tinggi, dan sering berhubungan dengan leukemia meningeal pada saat diagnosis. Penderita ini memiliki *5 year event free survival* 14%.⁴

LAPORAN KASUS

Seorang anak laki-laki berusia 6 tahun datang dengan keluhan lebam-lebam di kulit, pucat, dan pembesaran hepar. Leukosit: 120.000/ul dan trombosit: 19.000/ul, dalam darah tepi ditemukan sel blast dan sumsum tulang menunjukkan sekitar 90% /sel didominasi limfoblast (gambar 1). Hasil pemeriksaan fusi gena menunjukkan BCR-ABL tipe LLA-positif (gambar 2). Diberikan pengobatan dengan protokol Indonesia ALL HR 2006. Protokol ini terdiri dari fase induksi selama 6 minggu, konsolidasi 4 minggu, reinduksi selama 4 minggu, dan dilanjutkan fase rumatan sampai 110 minggu. Fase induksi terdiri dari regimen *methotrexate* (MTX) it, *dexamethasone*, *Daunorubicin*, *vincristine*, dan *L-Asparaginase*. Fase konsolidasi terdiri dari MTX dosis menengah, *cyclophosphamide*, dan *6-mercaptopurine* (6-MP). Fase reinduksi terdiri dari MTX it, *vincristine*, *cytarabine*, *dexamethasone*, dan fase rumatan yang merupakan selang-seling MTX it, *dexamethasone*, *vincristine* dengan 6-MP dan MTX oral.



Gambar 5: Hasil PA: *malignant peripheral nerve sheath tumor*

Saat memasuki minggu ke-17 fase reinduksi dilakukan pemeriksaan hapusan darah tepi dan didapati sel blast 6%. Pada hasil pemeriksaan aspirasi sumsum tulang dijumpai sel *blast* 13,6% sehingga pasien dinyatakan relaps. Pasien diberi kemoterapi induksi kedua dan berhasil remisi.

Saat memasuki fase rumatan minggu ke-47, anak mengalami sepsis berulang dengan gejala diare dan pioderma, sesak napas, ronkhi basah kasar pada kedua lapang paru, dan dijumpai massa di leher bagian belakang. Setelah dilakukan pemeriksaan CT scan didapati massa dengan nekrotik sentral di muskulus *cervicis spinalis dextra* mengarah ke *rhabdomyosarcoma* (gambar 3). Juga ditemui nodul multipel metastasis di kedua lapangan paru (gambar 4). Hasil patologi menunjukkan suatu *malignant peripheral nerve sheath tumor* (gambar 5). USG abdomen menunjukkan adanya penyebaran ke hati.

DISKUSI

Diagnosis LLA pada pasien ini didasarkan pada gambaran klinis berupa pucat, timbulnya tanda-tanda pendarahan hematome, demam, adanya pembesaran limpa dan hati, disertai hasil pemeriksaan darah tepi berupa anemia, hiperleukositosis, trombositopenia, dan ditemukan sel *limfoblast*. Dari pemeriksaan sumsum tulang didapatkan sel *blast* sebanyak 90%. Secara morfologi, jenis leukemianya termasuk L1, *immunotyping* menunjukkan precursor *B cell*, dan pada pemeriksaan fusi gen ditemukan kromosom Philadelphia. Adanya hiperleukositosis dan kromosom Philadelphia merupakan faktor yang memperburuk prognosis pada pasien ini.

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa fusi gena ini merupakan faktor prognosis yang tidak baik, khususnya saat dihubungkan dengan jumlah leukosit yang tinggi, lambatnya respons awal terhadap pengobatan awal.^{7,8} Hal ini dibuktikan oleh penelitian lain yang

menunjukkan bahwa *median* usia penderita LLA dengan BCR-ABL positif adalah 7,5 tahun dan *median* jumlah leukosit awal adalah 75.000/ul. Dua puluh sembilan persen menunjukkan tambahan ekspresi petanda mieloid.⁵

Dari penelitian sebelumnya ditemukan bahwa frekuensi fusi gena BCR-ABL pada LLA anak sebanyak 3% sampai 5%. Penderita dengan kromosom ini memiliki 5 *year event free survival* 14%.⁶ Pada LLA dengan kromosom Philadelphia yang membentuk protein yang serupa dengan tirosin kinase, protein kinase banyak berperan dalam bidang hematopoiesis, pigmentasi kulit, fertilitas, dan *gut motility*.

Dari perjalanan penyakit pada anak ini, ditemukan penderita mengalami remisi pertama fase induksi. Namun, ditemukan kembali sel *blast* pada pemeriksaan darah tepi setelah pengobatan minggu 17 (relaps), kemudian pengobatan diulang. Setelah itu, beberapa kali pasien mengalami demam netropenia dan anemia sehingga masuknya kemoterapi harus ditunda atau dosisnya dikurangi. Adanya gangguan saluran pencernaan seperti diare yang berulang dan stomatitis, menambah kondisi *immunocompromised* dengan meningkatkan risiko infeksi virus atau bakteri pada saluran pencernaan. Selain itu, juga ditemukan adanya batuk yang berulang, nyeri dada, dan kadang-kadang batuk berdarah. Dari foto toraks awalnya diduga proses spesifik, tetapi kemudian pada ulangan foto ditemukan adanya *coin lesion* yang menandakan adanya metastasis ke paru meskipun tidak sepenuhnya menyingkirkan adanya infeksi.

Pada penderita ini ditemukan tumor sekunder berupa *malignant peripheral nerve sheath tumor*. Meskipun pengobatan kanker akhir-akhir ini mengalami keberhasilan, tumor sekunder merupakan masalah yang tidak kalah penting yang harus dievaluasi pada setiap penderita, karena insidensinya semakin meningkat.⁹

Adanya leukemia mieloblastik sekunder sudah dilaporkan karena penggunaan *alkylating agent* sebelumnya.¹⁰

Pengobatan dengan radiasi akan meningkatkan risiko terjadinya tumor sekunder. Pada evaluasi 800 anak yang hidup minimal 10 tahun setelah pengobatan LLA, disimpulkan bahwa tidak ada risiko terjadinya tumor sekunder pada penderita yang tidak menerima radiasi. Pui dkk. menemukan dari 44 tumor sekunder, 41 berhubungan dengan radiasi sebelumnya.¹¹

Translokasi kromosom 9 dan 22 menyebabkan terbentuknya hibrid gen abnormal yang menghasilkan protein baru. Protein ini mencegah sel normal berkembang dan membentuk antigen leukemia spesifik yang resisten terhadap pengobatan. Satu-satunya pengobatan yang memuaskan adalah dengan melakukan transplantasi sumsum tulang.² Hal inilah yang menjelaskan kemungkinan sebab pasien ini relaps, yaitu adanya mekanisme resistansi terhadap pengobatan.

Disimpulkan bahwa perjalanan klinis pasien ini dengan fusi gena BCR-ABL pada LLA adalah buruk, terjadi relaps, dan timbul tumor sekunder dan akhirnya meninggal karena gagal napas. Kemungkinan hal ini terjadi karena penyebaran ke paru dengan komplikasi infeksi paru pneumonia. v

DAFTAR PUSTAKA

1. Nowell, P.C. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J. Clin. Invest.* 2007;117:2033-5
2. Rowley JD. "Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining". *Nature* 1973;243 (5405): 290-3.
3. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B, et al. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2000;342:998-1006
4. Lin F, Chase A, Bungey J, et al. Correlation between the proportion of Philadelphia chromosome-positive metaphase cells and levels of BCR-ABL mRNA in chronic myeloid leukemia. *Genes Chromosomes Cancer* 1995;13:110-4.
5. Schrappe M, Aricò M, Harbott J, et al. Philadelphia chromosome-positive (Ph⁺) childhood acute lymphoblastic leukemia: good initial steroid response allows early prediction of a favorable treatment outcome. *Blood* 1988;92:2730-41
6. Cline M. The molecular basis of leukemia. *N Engl J Med* 1994;330:8
7. Ribeiro RC; Abromowitch M; Raimondi SC; Murphy SB; Behm F; Williams DL. Clinical and biologic hallmarks of the Philadelphia chromosome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987;70(4):948-53
8. Arico, M., Valsecchi, M.G., Camitta, B., et al.. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2000;342: 998-1006.
9. Tucker, MA., Coleman, CN., Cox, RS., et al. Risk of second cancers after treatment for Hodgkins disease. *N Engl J Med* 1988; 318:76-81.
10. Levine, EG., Bloomfield, CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation and environmental exposure. *Semin Oncol* 1992; 19: 47-84.
11. Pui CH, Cheng C, Leung W. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2003;349:640-9